

(N-SUBSTITUTED-2-HYDROXY)BENZAMIDE AND N-SUBSTITUTED-2-HYDROXY-ALPHA-OXO-BENZENEACETAMIDE

Publication number: JP62081359 (A)

Publication date: 1987-04-14

Inventor(s): DEIBITSUDO TEII KONAA; DANIERU ERU FURIN;
UIACHIESUROO EI SHITENKO; JIYAGADEITSUSHIYU SHII
SAAKAA; CHIYAARUZU EFU SHIYUENDAA; ERIZABESU EI
JIYONSON; RODERITSUKU JIEI SORENSON; POORU SHII
ANANGUSUTO +

Applicant(s): WARNER LAMBERT CO +

Classification:

- international: **A61K31/165; A61K31/215; A61K31/24; A61K31/27;
A61P11/00; A61P25/04; A61P29/00; A61P37/02; A61P37/04;
A61P37/06; A61P37/08; A61P43/00; A61P9/00; C07C225/22;
C07C227/00; C07C229/42; C07C229/44; C07C231/02;
C07C233/12; C07C235/64; C07C235/72; C07C301/00;
C07C303/40; C07C311/00; C07C313/00; C07C315/04;
C07C317/46; C07C317/48; C07C323/12; C07C67/00;
C12N9/99; A61K31/165; A61K31/21; A61P11/00; A61P25/00;
A61P29/00; A61P37/00; A61P43/00; A61P9/00; C07C225/00;
C07C227/00; C07C229/00; C07C231/00; C07C233/00;
C07C235/00; C07C301/00; C07C303/00; C07C311/00;
C07C313/00; C07C315/00; C07C317/00; C07C323/00;
C07C67/00; C12N9/99; (IPC1-7): A61K31/165; A61K31/215;
A61K31/24; A61K31/27; C07C101/44; C07C102/06;
C07C103/76; C07C143/74; C07C147/06; C07C147/14;
C07C149/32; C07C97/10; C12N9/99**

- European: A61K31/165; C07C233/12^{DT}

Application number: JP19860230232 19860930

Priority number(s): US19850782763 19851001

Also published as:

 EP0221346 (A1)
 EP0221346 (B1)
 ZA8606940 (A)
 US4939133 (A)
 GR3001880 (T3)

more >>

Abstract not available for JP 62081359 (A)

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

公開特許公報 (A) 昭62-81359

Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

特許公開 昭和62年(1987)4月14日

C 07 C 103/76
A 61 K 31/165
31/215

ABF
AAH

7419-4H
7330-4C

※審査請求 未請求 発明の数 4 (全34頁)

発明の名称 (N-置換-2-ヒドロキシ)ベンズアミドおよびN-置換-2-ヒドロキシ- α -オキソベンゼンアセトアミド

特 願 昭61-230232

出 願 昭61(1986)9月30日

優先権主張 昭1985年10月1日米国(US)特782763

発 明 者 デビッド・ティー・ アメリカ合衆国ミシガン州(48105) アンアーバー、アン
コーナ

発 明 者 ダニエル・エル・フリ アメリカ合衆国ミシガン州(48105) アンアーバー、レイ
ン クハースト2700

出 願 人 ワナー・ランバー アメリカ合衆国ニュージャージー州(07950) モーリスバ
・コンパニー レインズ、ティバロード201

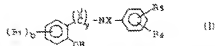
代 理 人 弁理士 高木 千恵 外2名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 (N-置換-2-ヒドロキシ)
ベンズアミドおよびN-置換-
2-ヒドロキシ- α -オキソ
ベンゼンアセトアミド

2. 特許請求の範囲

(1) 式



を有する化合物およびその薬学的に許容し得る塩。

上記式中、(I)は1または2であり、(II)は1、2、3または4であり、(III)は1〜4個の炭素原子のアルキル、1〜4個の炭素原子のアルコキシ、1〜4個の炭素原子のチオアルコキシ、2〜4個の炭素原子のカルボアルコキシ、1〜4個の炭素原子のアルコ

ニル、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ-およびジ-アルキルアミノ(それぞれアルキルは同一または異なる)であり、1〜4個の炭素原子を有するものである)、1〜4個の炭素原子のカルボアルコキシ、1〜4個の炭素原子のアルキルスルフィニル、1〜4個の炭素原子のアルキルスルホニル、フェニルからなる群から選択されたものであり、Rが1である場合はRは炭素環炭素と一重になつてベンゾ基を形成する $-(CH=CH-CH=CH)-$ であつてもよく、(4) Rは水素、1〜4個の炭素原子のアルキル、1〜4個の炭素原子のアルコキシ、2〜4個の炭素原子のカルボアルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたは炭素環炭素と一重になつてベンゾ基を形成する $-(CH=CH-CH=CH)-$ であり、Rは6〜8個の炭素原子のアルキル、

$-\text{C}(=\text{N})\text{R}_4$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{N})\text{R}_4$ または $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_4$

(式中RはHであり、nは場合によつては2〜6位において整数アルコキシカルボニル、1〜4個の炭素原子のアルコキシを有するカルボアルコキシ、1〜4個の炭素原子のアルキル、1〜4個の炭素原子のアルコキシまたはチオアルコキシ、1〜4個の炭素原子のフェニルアルコキシ、アミノ、1〜4個の炭素原子のアルキルを有するフェニルアルキルおよびノアルキルアミノ、1〜4個の炭素原子のアルカノイルアミノ、カルボキシル、ペンノ、ハロゲン、ヒドロキシ、1〜4個の炭素原子のヒドロキシアルキル、1〜4個の炭素原子のアルカノイル、ニトロ、1〜4個の炭素原子のアルカンスルホンアミドによつて置換されていてもよいフェニルであり、そしてR5は水素または1〜4個の炭素原子の低

級アルキルである。

- 2) Yが1である前記特許請求の範囲第1項記載の化合物。
- 3) Yが2である前記特許請求の範囲第1項記載の化合物。
- 4) $\text{N}-(4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]フェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンゼアミド$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 5) $\text{N}-(4-アシルフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メトキシペンゼアミド$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 6) $\text{N}-(4-[2-(3,4-ビストリメチルシロキシ)フェニル]エチル]フェニル)-2-ヒドロキシ-4-フェニルペンゼアミド$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 7) $\text{N}-(4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)$

エチル]フェニル]-3-ヒドロキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

- 8) $\text{N}-(4-アシルフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンゼアミド$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 9) $\text{N}-(4-アシルフェニル)-3-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 10) $4-ジクロロ-N-(4-アシルフェニル)-2-ヒドロキシペンゼアミド$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 11) $4-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メトキシペンゼアミド$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

- 12) $\text{N}-(4-アシルフェニル)-2-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 13) $\text{N}-(4-アシルフェニル)-4-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 14) $\text{N}-(4-アシルフェニル)-3-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 15) $5-ブromo-N-(4-アシルフェニル)-2-ヒドロキシペンゼアミド$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 16) $\text{N}-(4-アシルフェニル)-2-ヒドロキシペンゼアミド$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

- 17) $5-\text{ブロモ}-4-\{4-(2-(3,4-\text{ジメトキシフェニル})エチル)フェニル\}-2-\text{ヒドロキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 18) $4-\text{クロロ}-N-\{4-(4-\text{テシルフェニル})-2-\text{ヒドロキシベンズアミド}\}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 19) $4-\text{クロロ}-N-\{4-(2-(3,4-\text{ジメトキシフェニル})エチル)フェニル\}-2-\text{ヒドロキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 20) $5-\text{クロロ}-N-(4-\text{テシルフェニル})-2-\text{ヒドロキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 21) $N-(4-\text{テシルフェニル})-2-\text{ヒドロキシ}-5-\text{メチルベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 22) $N-(4-\text{テシルフェニル})-2-\text{ヒドロキシ}-3-\text{ニトロベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 23) $N-(4-(4-\text{テシルフェニル})-2-\text{ヒドロキシ}-4-\text{ニトロベンズアミド})$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 24) $N-(4-\text{テシルフェニル})-2-\text{ヒドロキシ}-3-\text{メチルベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 25) $N-(4-(2-(3,4-\text{ジメトキシフェニル})エチル)フェニル)-3-\text{クロロ}-2-\text{ヒドロキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 26) $N-(4-(2-(3,4-\text{ジメトキシフェニル})エチル)フェニル)-3,4-\text{ジクロロ}-2-\text{ヒドロキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 27) $N-(4-\text{テシルフェニル})-2,6-\text{ジヒドロキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 28) $N-(4-(2-(3-\text{メトキシ}-4-\text{ヒドロキシフェニル})エチル)フェニル)-2-\text{ヒドロキシ}-4-\text{メチルベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 29) $N-(4-\text{テシルフェニル})-3,4-\text{ジクロロ}-2-\text{ヒドロキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 30) $N-(4-\text{テシルフェニル})-3-\text{クロロ}-2-\text{ヒドロキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 31) $N-(4-(2-(3,4-\text{ジベンジロキシフェニル})エチル)フェニル)-2-\text{ヒドロキシ}-5-\text{ベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 32) $N-(4-(2-(2-\text{クロロフェニル})エチル)フェニル)-4-\text{ヒドロキシ}-2-\text{ナフタレンカルボキサミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 33) $N-(4-(2-(3,4-\text{ジクロロフェニル})エチル)フェニル)-1-\text{ヒドロキシ}-2-\text{ナフタレンカルボキサミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 34) $N-(4-\text{ニテシルフェニル})-2-\text{ヒドロキシ}-5-\text{アミノベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 35) その塩酸塩である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 36) $3,5-\text{ジクロロ}-N-(4-\text{テシルフェニル})-2-\text{ヒドロキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 37) $N-(4-(2-(3,4-\text{ジクロロフェニル})$

- エタル}フエニル}-2-ヒドロキシ-3-クロロベンゾアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 38) $N-(4-(2-(3,4-ジクロロフェニル)エタル}フエニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。$
- 39) $N-(4-(2-(3,4-ジクロロフェニル)エタル}フエニル)-2-ヒドロキシ-4-クロロベンゾアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。$
- 40) $N-(4-(2-(4-クロロフェニル)エタル}フエニル)-2-ヒドロキシ-4-クロロベンゾアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。$
- 41) $3-クロロ-N-(4-(2-(3,4-ジクロロフェニル)エタル}フエニル)-2-ヒドロキシベンゾアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。$
- 42) $N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタル}フエニル)-2-ヒドロキシ-3-ナフトレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。$
- 43) $N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタル}フエニル)-1-ヒドロキシ-2-ナフトレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。$
- 44) $N-(4-(2-(1,1'-ビフェニル)-4-イルエタル}フエニル)-2-ナフトレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。$
- 45) $N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタル}フエニル)-2-ヒドロキシ-1-ナフトレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。$
- 46) $4-クロロ-N-(4-(2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エタル}フエニル)-2-ヒドロキシベンゾアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。$
- 47) $N-(4-(2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エタル}フエニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。$
- 48) $N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタル}フエニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。$
- 49) $N-(4-(2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エタル}フエニル)-2-ヒドロキシ-ベンゾアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。$
- 50) $N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタル}フエニル)-2-ヒドロキシ-ベンゾアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。$
- 51) $N-(4-アシルフェニル)-3-ヒドロキシ-2-ナフトレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。$
- 52) $N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタル}フエニル)-2-ヒドロキシ-5-クロロ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。$
- 53) N -メチル- $(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタル}フエニル)-2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。$
- 54) $N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタル}フエニル)-2-ヒドロキシ- α -$

オキソノベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物、

55) $N-[4-(2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシノロオキソノベンゼンアセトアミド$ である前記特許請求の範囲第3項記載の化合物、

56) $N-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル]-3-(1,1-ジメチルエチル)-2-ヒドロキシノロオキソノベンゼンアセトアミド$ である前記特許請求の範囲第3項記載の化合物、

57) $N-[4-(2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル)フェニル]-3-(1,1-ジメチルエチル)-2-ヒドロキシノロオキソノベンゼンアセトアミド$ である前記特許請求の範囲第3項記載の化合物、

58) $3-クロロ-N-[4-(2-(3,4-ジヒド$

ロキシフェニル)エチル]フェニル]-3-ヒドロキシノロオキソノベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物、

59) $3-クロロ-N-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル]-6-ヒドロキシノロオキソノベンゼンアセトアミド$ である前記特許請求の範囲第3項記載の化合物、

60) $3-クロロ-N-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシノロオキソノベンゼンアセトアミド$ である前記特許請求の範囲第3項記載の化合物、

61) $5-アミノ-N-(4-フェニルフェニル)-2-ヒドロキシベンゾアミド$ である前記特許請求の範囲第3項記載の化合物、

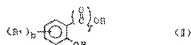
62) その塩酸塩である前記特許請求の範囲第3項記載の化合物、

63) $N-[4-(2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシノロオキソノベンゼンアセトアミド$ である前記特許請求の範囲第3項記載の化合物、

64) $N-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシノロオキソノベンゼンアセトアミド$ である前記特許請求の範囲第3項記載の化合物、

65) $N-[4-(2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシノロオキソノベンゼンアセトアミド$ である前記特許請求の範囲第3項記載の化合物、

66) 式



(式中、 R_1 、 b および a は前述した通りであり、 R はフェニル基またはフェニルである)の化合物を式



(式中、 X 、 R_5 および R_6 は前述した通りである)の化合物と反応せしめることからなる前記特許請求の範囲第1項記載の化合物の製造法、

67) 薬学的に許容し得る塩と一総称した前記特許請求の範囲第1項記載の化合物の塩的、に有効な量からなる薬学的組成物、

68) 前記特許請求の範囲第1項記載の化合物を哺乳動物に投与することからなるアレルギー

または免疫疾患疾患にかかつた哺乳動物のアレルギーまたは免疫反応の抑制方法。

本発明の詳細な説明

本発明は、リボキシゲナーゼ酵素活性の生成物またはロイコトリエンの作用が病態学的疾病の一部となる病気の治療に使用される新規な化合物、薬物の組成物および該化合物の使用方法に関するものである。本発明は、また、記載された新規な中間体に関するものである。本発明の新規な2-ヒドロキシペンズアミドおよびN-直鎖-2-ヒドロキシ-α-オキシノペンザンセトアミドは、リボキシゲナーゼ阻剤であつて、喘息、アレルギー、心臓血管疾患、片頭痛および免疫疾患の治療に有用な活性を示える。

更に詳しくは、本発明は、以下に記載されるような式(1)を有する新規な2-ヒドロキシ

ペンズアミドおよび新規な2-ヒドロキシ-α-オキシノペンザンセトアミド、新規な2-ヒドロキシペンズアミドおよび新規な2-ヒドロキシ-α-オキシノペンザンセトアミドを含有する薬学的組成物、および、リボキシゲナーゼ酵素活性の生成物またはロイコトリエンの反応が病態学的疾病の一部となる病気の治療または経路に該化合物を使用する方法に関するものである。リボキシゲナーゼ酵素は、アラキドン酸カスケードの一部である。

アラキドン酸は、生物学的に活性なエイコサノイド族に対する生物学的プレカーサーとして成立つ。これらは、プロスタグランジン-BおよびA化合物、トロンボキサンおよびプロスタサイクリンの酸のようなシクロオキシゲナーゼの作用から誘導される生成物およびヒドロキシおよびヒドロパーオキシエイコサテトラエン酸およびロイコトリエンのようなリボキシゲ

ナーゼの作用から誘導される生成物を包含する。

ロイコトリエンB₄、C₄、D₄およびB₅、5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸、5-ヒドロパーオキシエイコサテトラエン酸、および、12-ヒドロキシエイコサテトラエン酸のようなリボキシゲナーゼ経路生成物は、炎症として認識されている疾病およびアレルギーおよび免疫反応に関係する。

これらのリボキシゲナーゼ生成物は、多形性紅斑、糖尿病または化学毒性、リンゴ酸酵化阻害および細胞減少(dextransulphatase)の高濃度強力な立位特異的誘導物質であることが判つた。更に、これらの生成物は、血管および肺動脈組織のような平滑筋の収縮を誘起しそしてトロンボキサンA₂およびプロスタサイクリンのような追加的な促発生物質の発生を誘起する。リボキシゲナーゼ生成物は、また、血管拡張剤プロ

スタノイドおよび他のメジエーターと相互作用して炎症反応の増強または増幅を相く。

ロイコトリエンおよびヒドロキシ-およびヒドロパーオキシエイコサテトラエン酸は、多くの疾病の経路において大きな役割を果たす。これらの化合物はリウマチ様関節の腫痛、経路患者の皮膚、炎症性腸組織および高度な並で出血性心筋組織中に見出される。これらの化合物は、また、アレルギーおよび喘息疾患のメジエーターである。

本発明による化合物および薬学的組成物は、リボキシゲナーゼまたはロイコトリエンの生成または生化学的作用を阻止しそしてそれ故に、誘導がロイコトリエンおよび他のリボキシゲナーゼ誘導生成物の生成に関係する多数の疾病の治療または経路に有用である。これらのリボキシゲナーゼ阻剤は、白血球の反応、組織-

酸化リゾソーム酵素の遊離および平滑筋組織の透過性および収縮状態の变化から生ずる組織損傷および炎症の防止を助ける。

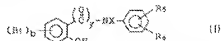
本発明によるこのようなりボキシゲナーゼ阻止化合物および薬学的組成物が有用である具体的な疾病は、アレルギー、喘息、歯周炎、乾癬および陰瘻を包含する皮膚病、炎症、炎症腸疾病、骨折および心筋虚血および後熟、アンザナ、不整脈、発作およびアテローム性動脈硬化を包含する心臓血管疾患を包含する。

CAS 5:16715 で調査した H. ノムレス等 J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 45 巻 277~281 頁 (1956 年) による 3-, 4- および 5- フェニルシリルアミドの誘導体は、フェニルシリルアミドのフェニル部分にフェニル置換分を有する選択されたフェニルシリルアミドを記載しておりそしてその結果本発明とは異なつて

いる。

本発明の化合物の薬学的に許容し得る酸および塩基付加塩もまた本発明の範囲に包含される。

本発明は、式(I)



の化合物およびその薬学的に許容し得る塩に例するものである。

式中、

- (I) γ は 1 または 2 であり、
 (II) b は 0、1、2、3 または 4 であり、
 (III) R_1 は 1~4 個の炭素原子のアシル、1~4 個の炭素原子のアロキシル、1~4 個の炭素原子のチオアロキシル、2~4 個の炭素原子のカルボアロキシル、1~4 個の炭素原子のアルカノイル、ヒドロキシ、ヘロゲン、ニトロ、アミノ、1~4 個の炭素原子の同一または異なる

アシルを有するモノ-およびジ-アシルアミノ、1~4 個の炭素原子のカルボアロキシルアミド、1~4 個の炭素原子のアシルスルホニル、1~4 個の炭素原子のアシルスルホニルおよびフェニルからなる群から選択されたものでありそして b が 1 である場合は R_1 はまた炭酸塩炭素と一緒になつてベンゾ基を形成する $-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH})-$ であつてもよく、

- (4) R_5 は水素、1~4 個の炭素原子のアシル、1~4 個の炭素原子のアロキシル、2~4 個の炭素原子のカルボアロキシル、ヒドロキシ、ヘロゲンまたは炭酸炭素と一緒になつてベンゾ基を形成する $-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH})-$ であり、

- (5) R_6 は (a) 0~2 個の炭素原子のアシル、
 (b) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_7$ 、(c) $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_8$ または (d) $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_8$
 (式中 n は 0~4 でありそして R_7 は場合によつては 2~6 位において置換アロキシルカルボニル、1~4 個の炭素原子のアロキシルを有するカルボアロキシル、1~4 個の炭素原子のアシル、1~4 個の炭素原子のアロキシルまたはチオアロキシル、フェニルアロキシル、アミノ、1~4 個の炭素原子のアシルを有するモノアシルまたはジアシルアミノ、2~4 個の炭素原子のアルカノイルアミノ、カルボキシル、ヘロゲン、ヒドロキシ、1~4 個の炭素原子のヒドロキシアルキル、1~4 個の炭素原子のアルカノイル、ニトロまたは 1~4 個の炭素原子のアルカンスルホンアミドによつて置換されていてもよいフェニルである) であり、

- (6) X は水素または 1~4 個の炭素原子の置換アシルである。

式(I)の一群の好適な化合物は、 R_1 が水素であり、 γ が 1 であり、 R_5 が H でありそして R_6 が 0~2 個の炭素原子のアシルまたは $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_8$

〔式中Rは2でありそしてR4は場合によつてはカルボキシル、1〜4個の炭素原子のカルボアルコキシ、塩素、1〜4個の炭素原子のアルコキシ、ヒドロキシまたはフェニルによつて置換されていてもよいフェニルである〕である化合物またはその薬学的に許容し得る鹽または塩基付加物を包含する。

式(1)の他の群の好適な化合物は、R1が水素であり、R2が2であり、R3が炭素またはベンジルであり、R6が6〜20個のアルキルまたは $n\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}_4$ 〔式中Rは2でありそしてR4は場合によつては低級アルコキシカルボニル、カルボキシル、カルボアルコキシ(但しアルコキシは1〜4個の炭素原子を有す)、1〜4個の炭素原子のアルコキシ、ヒドロキシによつて置換されていてもよいフェニルである〕である化合物またはその薬学的に許容し得る鹽または塩基付

加物を包含する。

このように、式(1)の好適な化合物は次の通りである。

$\text{N}-(4-\{2-(3,4\text{-ジメトキシフェニル})\text{エチル}\}\text{フェニル})-2\text{-ヒドロキシ-N-オキソペンゼンアセトアミド}$ 、

$\text{N}-(4-\{2-(3,4\text{-ジヒドロキシフェニル})\text{エチル}\}\text{フェニル})-2\text{-ヒドロキシ-N-オキソペンゼンアセトアミド}$ 、

$\text{N}-(4-\{2-(3,4\text{-ジヒドロキシフェニル})\text{エチル}\}\text{フェニル})-2\text{-ヒドロキシ-ベンゾアミド}$ 、

$\text{N}-(4-\{2-(3,4\text{-ジヒドロキシフェニル})\text{エチル}\}\text{フェニル})-2\text{-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアミド}$ 、

$\text{N}-(4-\{2-(3,4\text{-ジヒドロキシフェニル})\text{エチル}\}\text{フェニル})-3-(1,1\text{-ジメチルエ}$

テル)-2-ヒドロキシ-N-オキソペンゼンアセトアミド、

$\text{N}-(4-\{2-(3,4\text{-ジヒドロキシフェニル})\text{エチル}\}\text{フェニル})-2\text{-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾアミド}$ 、

$\text{N}-(4-\{2-(3,4\text{-ジヒドロキシフェニル})\text{エチル}\}\text{フェニル})-2\text{-ヒドロキシ-N,4-ジメチルベンゾアミド}$ 。

本発明は、また、薬学的に許容し得る塩体と一緒にした前述した式(1)を有する化合物の有効量からなる薬学的組成物に関するものである。この有効量は、リボキシダナーゼ作用の阻止によつて多くの疾病を治療または軽減するのに有効な量である。これらの疾病は、リボキシダナーゼ作用によつて起る熱病及び/若しくは炎症とされて具体的に前述した通りである。

このように、本発明によれば、疾病の治療ま

たは軽減を必要とするヒトを包含する哺乳動物に、前述した式(1)を有する化合物または組成物の前述した疾病の治療に對する有効量を投与する方法が提供される。

状態および抗アレルギー性は、広範囲な症候を有する過敏症反応に對する治療方法を提供する。例えば、これらの状態は、皮膚炎、偏癢、鼻排涎、喉、くしゃみ、催涙、嘔吐、下痢、哮喘、苦痛、炎症および/若しくは他の場合に於てはアナフィラキシーショック及び過敏性ショックを包含する。これらの状態は、感冒、風邪、季節花粉症(例えば結核熱)、アレルギー鼻炎、蕁麻疹、アレルギー腸炎、食物アレルギーおよびアナフィラキシー様反応にかかわるヒトならびに他の動物に見出される。

同時に、式(1)の化合物の活性は、心臓血管系特に冠血および心筋梗塞に對する治療方法を提

供する。心臓血管病を有する患者の症候は、心臓血管病を示唆する病歴、一般的に物理的外観および正常な外観からの詳細な観察を有する患者に対する特殊な診断によつて得る。このような病歴は、また、ヒトならびに哺乳動物に見出される。例示の症候は、"The Merck Manual" 14版 (1972年)に広く記載されている。

更に、式IIの化合物によつて片頭痛および炎症に対する治療法が提供される。これらの目的に対して治療を必要とする症候は、また、特にヒトの片頭痛および(または)ヒトならびに他の動物の炎症に対して容易に判る。

薬学的組成物は、不活性の薬学的媒体を有する本発明の式IIの化合物およびその塩から製造される。組成物は固体または液体である。

通常の医師または獣医は、前述した症候を示す患者を容易に決定することができる。適切な

投与方法とは無関係に、本発明の化合物は、製薬技術者に知られている従来の方法によつて薬学的に許容し得る使用形態に処方される。

化合物は、錠剤、カプセル、ゼル、粉剤または顆粒のような粒状の単位使用形態で投与することができる。化合物は、また、錠剤またはブジーのような形態で魚鱗のまたは腸内に投与することができる。化合物は、また、製薬技術者に知られている形態を使用して経口的(例えば皮下の、静脈内のまたは筋肉内の)に投与することができる。化合物は、また、直接患部に注入(例えば点眼剤の形態でまたは吸入によつて)することができる。患部または症候のようなアレルギーおよび過敏性皮膚病(蕁麻疹)の治療に対しては、本発明の化合物は、また、軟膏、クリーム、ゼルなどの形態で局所的に投与することができる。

化合物の有効なしかし非毒性の量が治療に使用される。通常の医師または獣医は、疾病の進行を防止または阻止する化合物の有効量を容易に決定しそして処方することができる。そのようなやり方において、医師または獣医は、はじめに比較的低い使用量を使用し、その後最高の効果を得られるまで投与量を加大することができる。

式IIを有する本発明の化合物の初期使用量は、通常経口的に1日当り10mg〜250mg好適には経口的に1枚で量当り10〜500mgの範囲にありそして必要に応じて1日につき1〜4回与えられる。他の投与形態を使用する場合は、相応する投与量が投与される。

本発明の化合物は、薬学的に許容し得る添加剤および(または)塩基塩を形成することができる。塩基塩は、金属またはアミン例えばア

ルミニウム、アルカリおよびアルカリ土類金属または有機アミンを使用して形成される。陽イオンとして使用される金属の例は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどである。適当なアミンの例は、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルフルカミンおよびプロカインである。

薬学的に許容し得る添加剤は、有機酸および緩衝液を使用して形成される。

塩形成に対する適当な酸の例は、塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、クエン酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、グルコン酸、アマルン酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、アルギニンなどである。塩は、在野の方法で遊離塩基形態をモノまたはジ塩などを生成させるのに十分な量の所望の塩と接触させること

此によつて製造される。遊離塩基形態は、塩を塩基で処理することによつて再生することができる。例えば、水性塩基の換源液を使用することができる。稀水性水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニアおよび重炭酸ナトリウム溶液がこの目的に対して適している。遊離塩基形態は、緩性溶液中の溶解性のようなある物理的性質においてそれぞれの塩形態とは若干異なるけれども、本発明の目的に対しては塩はそれぞれの遊離塩基形態と均等である。

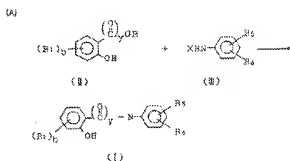
本発明の化合物は、非解離形態ならびに水和形態を包含する溶液形態で存在することができる。一般に、水和形態を包含する溶液形態は、本発明の目的に対して非解離形態と均等である。

最後に、本発明は、また、製造方法および式(II)の化合物の製造に対する選択された新規な中

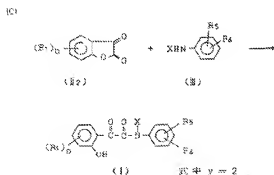
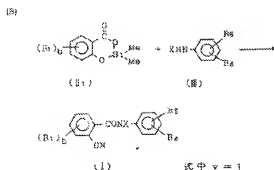
間体に関するものである。

一般に、前述したような式(II)の化合物の製造方法は、スキーム1に示されたようにして達成することができる。式中R₁、b、y、x、R₅およびR₆は前述した通りでありそしてRは水素、低級アルキルまたはフェニルである。

スキーム1



または



Rが水素である場合、式(II) (式中yは1である)の化合物の製造はスキーム1(A)に示される通りである。製造は、窒素下においてテトラヒドロフラン、塩化メチレンまたは二酸化エチレンまたはこれらの混合物のような不活性溶液中において約0℃乃至約室温で50分乃至24時間式(B) (式中Rは水素である)のナリチル酸をジシクロヘキシルカルボジイミドまたはカルボニルジイミドゾールおよび式(B')の所望の化合物と反応せしめることによつて達成することができる。融液の条件は、反応によつて生じる塩の性質を反映により変化する。

このようにする代りに、Rが低級アルキルまたはフェニルである場合は、スキーム1(A)に示された式(II) (式中yは1または2である)の化合物の製造は、ブタリチウムジイソプロピルアミンの存在下において式(B') (式中Rは低級ア

ルキルまたはフェニルである)のエステルおよび式(12)の所望のアミノリンを反応せしめることによつて達成できる。テトラヒドロフランのような不活性有機溶媒が反応において使用される。そして反応は水浴を使用して10分乃至2時間水浴温度に維持する。例えば、K.W.ヤング等の発明[*Tetrahedron Letters* 1791頁(1970年)]を参照されたい。

スキーム1(但したとえば、式(11)(式中R1およびR2は前述した通りである)の化合物の塩かに過剰をアルゴン下において24~240℃好選に140~210℃で約2~5時間式(12)の化合物とともに加熱する。

更に、式(11)の化合物は、スキーム1(12)に示した方法によつて製造することができる。この方法においては、テトラヒドロフランなどのような非プロトン性溶媒中において式(12)の化合物

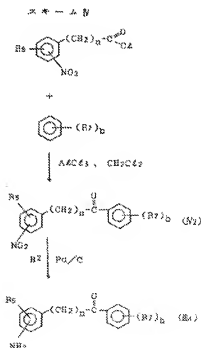
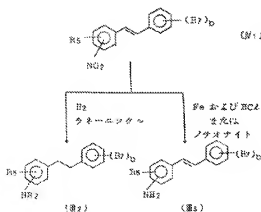
の塩かに過剰を式(12)の化合物と反応させる。

前記の一般的記載の特様な変化は、例えば、適当な条件を使用した三臭化銅系、臭化水素酸またはトリメチルシリルアゾバイドによる相違するメトキシ基の処理による式(13)(式中R4は場合によつて少なくとも1個の水素基により置換されていてもよいフェニルを包含する)の化合物の製造を包含する。好選な溶媒は、ジクロロエタンまたはジクロロメタンである。例えば、エーテルの同型の調査に對しては、また、M.V.バントおよびS.D.クルカルミ: *Synthesis* (4)249頁(1983年)を参照されたい。

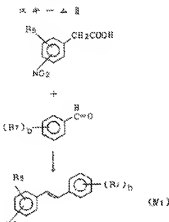
R4が6~20個の置換基子のアルキルである式(13)の中間体は、成知であるかまたは当業者によつて容易に製造することができる。しかしながら、R4が $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_4$ および $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_4$ または $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}_4$ である式(13)の新規な中間体

は、それぞれスキーム2または3において(12)、(13)および(14)について説明した合成順序によつて製造される。

スキーム2



更に詳しくは、式(N3)（式中R₃はR₄について前述したようなフェニルに對する任意の置換分であり、bは0～5の整数であり、R₅は前述した通りである）の化合物は、P. ファイアーおよびR. セルゼースカヤ：Bef. 44:1:109（1911年）によって説明されている方法と類似したスキームBに示された方法で製造される。



を興敏にし、パラジウム／炭素酸塩上で式(N2)の化合物にR₅を酸触媒添加することによって得られる。スキームBは式(N2)を有する中間体プレカソーを水素添加して(N4)を得る反応を示す。前述したようなR₅およびR₇を有する式(N2)の化合物は、マドロド等：J. Karolack Univ 3巻78～80頁（1958年）によって説明されている既知のフリーアル・タラフノアシル化法に類似した方法で製造される。

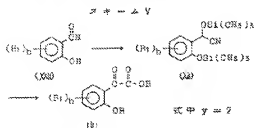
R₁、bおよびRが前述した通りであり、yが1である式(N)の中間体は、既知であるかまたは当該技術において知られている方法と類似した方法によって合成される。R₁、bおよびRが前述した通りであり、yが2である式(N)の中間体は、一般に、不活性雰囲気中で約0℃～+25℃好適には0～10℃で約4～12時間過量の炭化水素の存在下で式(XD)のサリル

式(N3)の化合物の次の還元は、R₂およびR₃ニトロフェニルまたは鉄および塩酸またはジチオナイトによって達成してそれぞれ式(B2)または式(B3)（式中R₂およびR₃は前述した通りである）の化合物を生成させる。従来は、試薬に對して知られている範囲の条件下で達成される。この還元に対して知られている条件範囲内のサリニニクセルを使用した酸触媒添加による(B3)の還元は、ニトロ部分および前記式(B)の化合物のR₅の定義の-CH=CH-R₄中の炭化水素鎖の不飽和の両方を還元して式(B2)の化合物を生成する。鉄およびR₂またはジチオナイトによる(N1)の還元は、ニトロ部分を選択的に還元する。

式(B4)（式中R₅およびR₇は前述した通りである）の中間体化合物は、パラジウム／炭素酸塩とともにR₂を使用する水素添加に対して知られている条件内の条件を使用してまたは不飽和

アルデヒド化合物をトリメチルシリルシアナイドと反応せしめることによって製造される。サリタルアルデヒドの処理は、シロワルターおよびハスケル：J. Heterocyclic Chem. 15巻367頁（1981年）の説明に類似している。予めヘキサメチルジシラザンを不活性雰囲気下約0℃で過ブチルリチウム1当量乃至過剰に1当量以上の量で処理し、そしてその後処理したヘキサメチルジシラザンを約10°で10～30分攪拌し、そして次に少なくとも7日で静置したヘキサメチルジシラザンに、式(XE)によって示されるような(B1)_b置換分を有する得られたα,2-ビストリメチルシロキシベンゼンアセトニトリルを20～30分わたつて1当量の割合で加える。α,2-ビストリメチルシロキシベンゼンアセトニトリルと処理攪拌したヘキサメチルジシラザンの混合物を更に1時間攪拌する。処理ア

ルキル基適にはメチルまたはエチルシロキソル
メートを重合体に加え、複併しして次に加成
する。スキームⅤを参照されたい。



Xが低級アルキルである式(II)の化合物は、既
知方法に類似した方法工程によつて製造するこ
とができる。

ある状況下においては、前述した方法におけ
る中間体のNまたはOを既知の適当な保護基で
保護することが必要である。このような適当な
保護基および保護保護基の併入および除去は、有
機化学の技術においてよく知られている。例え

ある状況下においては、2基の異なる保護基を、
他方を残しながら一方を選択的に除去すること
ができるような異なる保護基で保護することが
必要である。ベンジルおよびt-ブチルメチ
ルシリル基がこの方法で使用される。ベンジル
は希酸水素化分解によつて除去されそしてt-
ブチルメチルシリルは例えばストラ-コーブ
テルアンセウムフルオリドとの反応によつ
て除去される。

本発明の化合物の製造について記載した方法
においては、保護基の必要性は一般に有機化学
の技術に精通せし者によつてよく理解されそし
て従つて特別明細には説明しないけれども適当
な保護基の使用は、必然的にさきのスキームの
方法に暗に含まれている。

前述した反応の生成物は、抽出、蒸留、クロ
マトグラフィー処理などのような従来の手段に

ば、J.P.W.マツコミー(編集(1973年 ニュー
ヨーク)の“有機化学における保護基”432頁、
95頁、J.P.W.マツコミー: *Advances in*
Organic Chemistry 3巻191~281頁(1963年)、
R.A.ホルツナス: *Advances in Organic Chemistry*
3巻159~190頁(1963年)およびJ.P.W.マ
ツコミー: *Chem. & Ind.* 603頁(1979年)
を参照されたい。

適当な保護保護基の例は、ベンジル、t-ブ
チルメチルシリル、エトキシエチルなどであ
る。NH含有基分の保護は、本発明の化合物の製
造について記載した若干の方法に対して必要で
ある。適当な保護保護基は、ベンジル、トリフ
エチルメチル、トリアルキルシリル、トリクロ
ロエチルカルバメート、トリクロロエトキシカ
ルバメート、ヒメチルエトキシカルバメートなどであ
る。

よつて単離される。

前述した式(II)の化合物の塩は、適当な塩基ま
たは酸を化学量論的相当量の式(II)の酸ノエー
ルまたはN塩基化合物と反応せしめて陽イオンに
許容し得る塩を得ることによつて製造される。

6~20個の炭素原子のアルキルなる鎖は、
ヘキシル、ヘプタール、オクタール、ノニル、デシ
ル、ドデシルなどおよびその異性体のような前
記数の炭素原子を有するすべての有機鎖状また
は非有機鎖状の脂肪族水溶性基を意味する。

1~4個の炭素原子のアルコキシなる鎖は、
炭素原子を有してもとの溶体の分子複合部分に
結合したメトキシ、エトキシ、プロポキシまた
はブトキシおよびその異性体を意味する。1~
4個の炭素原子のチオアルコキシは炭素を有し
て結合していることを除いて同じである。

1~4個の炭素原子を有するモノアルキル-

またはジアルキル-アミノなる語は、窒素原子を通してもとの基体分子残留部分に結合した1〜4個の炭素原子の前述したような1または2個のアルキル基を意味する。

1〜4個の炭素原子のアルカノイルなる語は、カルボニル基を通してもとの基体分子残留部分に結合した1〜4個の炭素原子の前述したような有枝鎖または非有枝鎖状のアルキルを意味する。

1〜4個の炭素原子のヒドロキシアルキルなる語は、1〜4個の炭素原子の前述したようなアルキル基を通してもとの基体分子残留部分に結合したヒドロキシである。

2〜6個の炭素原子のアルカノイルアミノなる語は、アミノ基を通してもとの基体分子残留部分に結合したペンチルまたはヘキシル及びその異性体を包含する前述したようなアルカノイ

ルを意味する。

1〜4個の炭素原子のアルコキシを有するカルボキシアルコキシなる語は、アルキルがもとの基体分子残留部分に結合されているエステル基の炭素原子に結合した1〜4個の炭素原子の前述したようなアルキルを意味する。

ハロゲンは、弗素、塩素、臭素、炭素またはトリフルオロメチルを意味する。

1〜4個の炭素原子のカルボアルコシアミドは、アミノ基を通してもとの基体分子残留部分に結合しているウレタン基の炭素原子に結合した1〜4個の炭素原子の前述したようなアルキルを意味する。

*アルカノスルフィニルおよびアルカノスホニルは、それぞれ、スルフィニルおよびスルホニル基を通してもとの基体分子残留部分に結合したアルキルである。

本発明を更に以下の代表的例によつて説明する。このような例は、本発明をこれらの例に限定することを意味するものではない。

1. 式(N)の化合物の製造

本式(N)の化合物についてスキームIIを参照されたい。

製造 A

1,2-ジメトキシ-4-(2-(4-ニトロフェニル)エチニル)ベンゼン(スキームIIを参照されたい。式(N))、式中R₁は1,2-ジメトキシでありそしてR₂は水素である)

2.0gの塩素-炭素フラスコ中のp-ニトロフェニル酢酸(272g(1.5モル)および3,4-ジメトキシベンゾアルデヒド247g(1.5モル)の混合物を水蒸気浴上で60℃(反応混合物の温度)に加熱する。ヒペリジン(150g、1.29g、152モル)を塩化炭混合物に15分におわつて少量

づつ加える。ヒペリジン約50gを加えた後、おだやかな発熱が起きそして反応混合物の温度が外部加熱なしに95℃に上昇する。水蒸気浴を加熱マントルで置換しそして混合物を15分におわつて加熱蒸溜し次に110〜120℃に4時間保持する。反応混合物を70℃に冷却しそしてメタノール500gを加えながらよく攪拌する。混合物を氷中で冷却した後、形成した沈澱をろ過し、新節をメタノール10g中で洗浄しそして再ろ過する。残渣132〜134℃のオレフィン生成物219g(収率51%)を得る。

製造 B

1,2-ジクロロ-4-(2-(4-ニトロフェニル)エチニル)ベンゼン(スキームIIを参照されたい。式(N))、式中R₁は1,2-ジクロロでありそしてR₂は水素である)

p-ニトロフェニル酢酸(125g、0.69モル)

および3,4-ジクロロベンズアルデヒド(121g、0.69モル)から製造Aに記載した操作によつて製造した。融点197~199℃の生成物70g(収率35%)が得られた。

適当な出発物質を使用して前記製造に見出される方法と同様な方法によつて、次の化合物を製造した。(スキームⅢを参照されたい。)

製造 C

4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ニトロフェニル, 融点238~239℃。

製造 D

1-メトキシ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2-(フェニルメトキシ)ベンゼン、融点139~144℃。

製造 E

1,2-ジメチル-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン、融点113~115℃。

1,2-ジメトキシ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン、融点134~137℃。

製造 F

1,2-ジベンジルオキシ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン

p-ニトロフェニル酢酸(29.2g、161ミリモル)および3,4-ジベンジルオキシベンズアルデヒド(51.9g、163ミリモル)をセベリジン(16g)と混合しそしてジーンスタートラップ下で3時間加熱する。生成物をメタノールから再結晶せしめて融点138~141℃の1,2-ジベンジルオキシ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン36.0g(51%)を得る。

B、式(27)の化合物についてスキームⅢを参照されたい。

製造 M

N-[2-メトキシ-5-(4-ニトロフェニル)

製造 F

1,3-ジメトキシ-5-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン、融点145~146℃。

製造 G

2-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ナフタレン、融点168~170℃。

製造 H

1,2,3-トリメトキシ-5-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン、融点192~195℃。

製造 I

1,2-ジメトキシ-3-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン、融点143~145℃。

製造 J

2,4-ジメトキシ-1-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン、融点107~110℃。

製造 K

ル)アセチル]フェニル]アセトアミド(スキームⅢを参照されたい。式(N₂)。式中H1は2-メトキシおよびアセトアミドであり、H2は1でありそしてR3は水素である)

無水の $AlCl_3$ (36g、270ミリモル)および CH_2Cl_2 50mlの混合物を氷浴中で0℃に冷却する。2-アセチルアミンジン(55g、200ミリモル)を液体混合物に加える。 CH_2Cl_2 130ml中の4-ニトロフェニルアセチルクロライド39g(200ミリモル)の溶液を徐々に冷却した反応混合物に加える。反応混合物を0℃で1.5時間攪拌しそして室温で2.2時間攪拌する。反応混合物を水800mlおよび濃塩酸40mlの混合物に注加しそして1.25時間攪拌し次に CH_2Cl_2 で抽出する。 CH_2Cl_2 抽出液を蒸発して暗色の油状残留物を得、これをNaOHから結晶化せしめて黄色の固体28g(52%)を得る。更にNaOH

から再結晶せしめて純粋な生成物を得る。融点 200~203℃。

適当な出発物質を使用して製造Ⅲに見出される方法と同様な方法で、次の式(Ⅱ₂)の化合物を製造した。

製造Ⅲ

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-ニトロフェニル)プロパノン、融点126~132℃。

製造Ⅳ

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(4-ニトロフェニル)プロパノン、融点109~112℃。

B. 式(Ⅱ)の化合物の製造

A. 式(Ⅱ₂)および(Ⅱ₃)の化合物についてスキームⅡを参照されたい。

製造Ⅰ

4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エテル)ベンゼンアミン(スキームⅡを参照されたい。

製造された1,2-ジクロロ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エテル)ベンゼン]2,5,8(0.21モル)およびラネーニッケル触媒2.0gの混合物を、65 psigのH₂圧下で20時間水素添加する。触媒を濾過によつて除去しそして母液を蒸発する。残留物をヘキサン/ジクロロメタンから再結晶せしめてアミン生成物4.9g(収率67%)を得る。融点73~75℃。

適当な出発物質を使用して製造ⅠおよびⅡに見出される方法と同様な方法で式(Ⅱ₂)の化合物が製造される。

製造Ⅲ

4-[2-(1,1'-ビフェニル)-4-イルエテル)ベンゼンアミン、融点109~111℃。

製造Ⅳ

4-[2-(2-ナフタレニル)エテル)ベンゼンアミン、融点123~125℃。

式(Ⅱ₂)、式中R₁は3,4-ジメトキシでありそしてR₂は水素である)

N,N-ジメチルホルムアミド20.6g中の前記製造Aで製造された1,2-ジメトキシ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エテル)ベンゼン]2,5,8(0.068モル)および1.0gPdの触媒0.20gの混合物を5.5 psigのH₂圧下で16時間水素添加する。触媒を濾過によつて除去しそして母液を蒸発する。残留物をメタノールから再結晶せしめてアミン生成物1.23g(収率70%)を得る。融点116~117℃。

製造Ⅱ

4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エテル)ベンゼンアミン(スキームⅡを参照されたい。式(Ⅱ₂)、式中R₁は3,4-ジクロロであり、bは2でありそしてR₂は水素である)

テトラヒドロフラン93.5g中の前記製造Bで

製造Ⅲ

4-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エテル)ベンゼンアミン、融点152~154℃。

製造Ⅳ

4-[2-(3-メトキシフェニル)エテル)ベンゼンアミン、融点47~51℃。

製造Ⅴ

4-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エテル)ベンゼンアミン・HCl、融点135~136℃。

出発物質1,2-ジメトキシ-3-[2-(4-ニトロフェニル)エテル)ベンゼン]は前記製造Ⅰでおけるようにして製造した。

製造Ⅵ

4-[2-(2,4-ジメトキシフェニル)エテル)ベンゼンアミン、融点56~58℃。

出発物質2,4-ジメトキシ-1-[2-(4-ニ

トロフエニル〕エチニル〕ベンゼンは、前記製造Iにおけるようにして製造した。

製造 9

4-〔2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチル〕ベンゼンアミン、融点91〜93℃。

出発物質1,2-トリメトキシ-4-〔2-(4-ニトロフェニル)エチニル〕ベンゼンは、前記製造Hにおけるようにして製造した。

製造 10

4-〔2-(3,5-ジメトキシフェニル)エチル〕ベンゼンアミン・HCl、融点155〜157℃。

出発物質1,3-ジメトキシ-4-〔2-(4-ニトロフェニル)エチニル〕ベンゼンは、製造A〜Eに類似した方法で製造した。

製造 11

4-〔2-(2-クロロフェニル)エチル〕ベンゼンアミン・HCl、融点206〜211℃。

ベンゼンアミン、融点56〜60℃。

出発物質1,2-ジメトキシ-4-〔2-(2-ニトロフェニル)エチニル〕ベンゼンは、前記製造Kにおけるようにして製造した。

製造 12

N-(2-メトキシ-5-〔(4-アミノフェニル)エチル〕フェニル)アセトアミド、融点155〜160℃。

出発物質N-(2-メトキシ-5-〔(4-ニトロフェニル)エチニル〕フェニル)アセトアミドは、製造A〜Kの方法に類似した方法で製造した。

製造 13

4-〔3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル〕ベンゼンアミン、融点54〜57℃。

出発物質1,2-ジメトキシ-4-〔3-(4-ニトロフェニル)プロピ-2-エニル〕ベンゼンは、前記製造A〜Kに類似した方法で製造した。

出発物質2-クロロ-1-〔2-(4-ニトロフェニル)エチニル〕ベンゼンは、製造A〜Kに類似した方法で製造した。

製造 12

4-〔2-(2-メチルフェニル)エチル〕ベンゼンアミン・HCl、融点171〜173℃。

出発物質2-メチル-1-〔2-(4-ニトロフェニル)エチニル〕ベンゼンは、製造A〜Kに類似した方法で製造した。

製造 13

4-〔2-(4-ブトキシフェニル)エチル〕ベンゼンアミン、融点58〜59℃。

出発物質4-ブトキシ-1-〔2-(4-ニトロフェニル)エチニル〕ベンゼンは、製造A〜Kに類似した方法で製造した。

製造 14

2-〔2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル〕

製造 17

4-〔4-(3,4-ジメトキシフェニル)ブチル〕ベンゼンアミン、融点97〜100℃。

出発物質1,2-ジメチル-4-〔4-(4-ニトロフェニル)ブト-3-エニル〕ベンゼンは、前記製造A〜Kに類似した方法で製造した。

B. R_6 が、 $-(CH_2)_n-R_4$ (式中 n は1または2である)である式(8)の化合物の他の製造方法は、次の通りである。

製造 18

4-〔3,4-ジメトキシフェニル)メチル)アニリン

水酢酸(100g)、20g Pd/C 触媒(65%)および3,4-ジメトキシ-4'-ニトロベンゾフェノン[オドロド、ケルカルニおよびケルガン：J. Karnataka Univ. 3巻78〜80頁(1958年)](5.4g, 1.88ミリモル)の混合物を、52psiで

約5時間水蒸気添加する。

濃 H_2O_2 (1.1 ml) および炭酸 2.0 g Pd/C (0.5 g) を加えて 5 当量が消費されるまで (212 時間) 水蒸気添加をつづける。酢酸カリウム (2 g, 2.0 ミリモル) を混合物に追加して触媒をセライトを通して酢酸に よつて除去する。酢酸を濃 HCl (1.7 ml) で酸性にし、真空蒸餾して残留油を得て 1.0 g HCl (4.00 ml) に溶解する。この酸性溶液を H_2O (2×400 ml) および CH_2Cl_2 (1×100 ml) で洗滌し、次に Na_2CO_3 で塩基性にする。水相フラクションを CH_2Cl_2 で抽出し、 CH_2Cl_2 抽出液を Na_2CO_3 で乾燥する。揮発性溶剤を真空蒸餾して粗製の油状生成物 4.4 g (9.6 当量) を得る。このものは放置によつて結晶化する。カラムクロマトグラフィー処理によつて分析用のアミンを得る。収量 1.59 g (3.5 当量)。融点 101~104℃。

D. 式 (III) の化合物上の保護された置換分について

製造 20

4-[(3,4-トリメチルシリルオキシプロピル)エーテル]、アニリン

4-[(3,4-ジヒドロキシプロピル)エーテル]、アニリン (3.459 g, 0.15 モル) およびヘキサメチルシラザン (2.42 g, 0.15 モル) の混合物を、窒素下においてロックス浴中で 120~140℃ に 5.75 時間加熱して褐色の油状残留物を得る。これをシリカゲル (1.60 g) 上でクロマトグラフィー処理する。クロロホルムで溶離して次の工程に対して満足な純度の油状生成物 (4.71 g, 8.4 当量) を得る。

製造 21

4-[(2-[(3,4-ジベンジルオキシプロピル)エーテル]ベンゼンアミン

C. 式 (II) の化合物の塩

製造 19

アセテート塩としての 4-[(2-[(3,4-ジヒドロキシプロピル)エーテル]ベンゼンアミン、融点 216~218℃。

製造 1 で製造した 4-[(2-[(3,4-ジメチルシリルオキシプロピル)エーテル]アニリン 2.0 g (7.0 ミリモル) および 4.8 当量水蒸気 3.00 ml の混合物を、窒素下において煮沸下で 7 時間して溶液で一度撹拌する。得られた沈殿を染め、エーテルで洗滌し、1N $NaOH$ に再溶解する。溶液を水溶液で酸性にして pH 6 にし、得られた沈殿を粗生成物として染める。H₂O それから MeOH から再結晶せしめてアセテート塩として 4-[(2-[(3,4-ジヒドロキシプロピル)エーテル]ベンゼンアミンを得る。収量 1.34 g (7.6 当量)。融点 216~218℃。

1,2-ジベンジルオキシ-4-[(2-[(4-ニトロプロピル)エーテル]ベンゼン (1.0 g, 2.2 ミリモル) をメタノール (5.0 ml), THF (100 ml) に溶解し、 $Ba-Ni$ (1.5 g) と反応させる。125℃ における 512 psi の存在下での還元は、4-[(2-[(3,4-ジベンジルオキシプロピル)エーテル]ベンゼンアミン 5.9 g (6.0 当量) を与える。融点 97~101℃。

製造 22

N-ホルミル-4-[(2-[(3,4-ジベンジルオキシプロピル)エーテル]ベンゼンアミン

4-[(2-[(3,4-ジベンジルオキシプロピル)エーテル]ベンゼンアミン (4.5 g, 1.1 ミリモル) を酢酸 (0.51 g, 1.1 ミリモル) を含有するトルエン (7.5 ml) に溶解し、2 時間暴風する。反応混合物を蒸気蒸餾し、残留物をトルエンから再結晶せしめて N-ホルミル-4-[(2-

(3,4-ジベンジルオキシフエニル)エテル]ベンゼンアミン47g(77%)を得る。融点119〜122℃。

製造 23

N-ブチル-4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフエニル)エテル]ベンゼンアミン

LAR(0.25g, 6.9ミリモル)を不活性雰囲気下で乾燥THF(20ml)に加入し、次に4℃(氷/水浴)に冷却する。N-ホルミル-4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフエニル)エテル]ベンゼンアミン(2.9g, 6.5ミリモル)を乾燥THF(20ml)に溶解し、そしてカニユールを経てLAR/THF懸濁液に添加する。反応混合物を、不活性雰囲気下で同温度で20時間攪拌する。水(0.25ml)次で15% NaOH(0.25ml)そして最後に水(11.75ml)を反応混合物に加入する。混合物を伊渡し、エーテル0.5容量でうすめそして有機

物を塩水で洗滌し次に乾燥(Na_2SO_4)する。濃縮して、更に使用するのに十分な濃度のN-メチル-4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフエニル)エテル]ベンゼンアミン1.9g(76%)を得る。融点61〜65℃。

製造 24

N-ホルミル-4-[2-(3,4-ジメトキシフエニル)エテル]ベンゼンアミン

4-[2-(3,4-ジメトキシフエニル)エテル]ベンゼンアミン(9.9g, 58.9ミリモル)を乾燥(5.0g, 108モル)を含有するトルエン(125ml)に溶解し、そして1時間攪拌する。反応混合物を濃縮に冷却しそして薄層乾燥する。残留物をトルエンから再結晶せしめて融点128〜130℃のN-ホルミル-4-[2-(3,4-ジメトキシフエニル)エテル]ベンゼンアミン1.8g(82%)を得る。

製造 25

N-メチル-4-[2-(3,4-ジメトキシフエニル)エテル]ベンゼンアミン

LAR(1.2g, 3.10モル)を不活性雰囲気下において乾燥THF(35ml)に加入しそして次に約4℃に冷却(氷/水浴)する。N-ホルミル-4-[2-(3,4-ジメトキシフエニル)エテル]ベンゼンアミン(9.0g, 2.15モル)を乾燥THF(35ml)に溶解しそしてカニユールを経てLAR/THF懸濁液に添加する。反応混合物を同温度で20時間攪拌する。水(1.2ml)次で15% NaOH(1.2ml)そして最後に水(3.6ml)を加える。混合物を伊渡しそして伊液をエーテル0.5容量でうすめ、塩水で洗滌し、乾燥(Na_2SO_4)しそして濃縮して融点82〜84℃のN-メチル-4-[2-(3,4-ジメトキシフエニル)エテル]ベンゼンアミン0.6g(79%)を得る。

II. 式(II)の化合物の製造

製造 I

2,2,7-トリメチル-4H-1,3,2-ベンゾジオキサリン-4-オン(スキーム1)図を参照されたい。式(II)の化合物(式中R₁はメチルである)

CHCl_3 (30ml)中の4-メチルサリチル酸(5.0g, 33.3ミリモル)の溶液を、アルゴン下で攪拌する。ピリジン(8.0ml, 99.9ミリモル)次でジクロロジメチルシラン(4.0ml, 25.5ミリモル)を加えてそして混合物を加熱還流する。2.5時間後に、更にピリジン(1ml, 12.2ミリモル)およびジクロロジメチルシラン(0.5ml, 4.2ミリモル)を加えてそして蒸気を減圧下で除去する。残留物をバットエーテルで処理し、伊去しそしてバットエーテルで5回すすぐ。伊

液を蒸発して次の反応に対して十分純粋な生成物(4.2g)を得る。融点 $67\sim 72^{\circ}\text{C}$ 。

製造例

工程1

5-クロロ- α ,2-[(トリメチルシリル)オキシ]ベンゼンアセトニトリル(スカームV式(IX))

5-クロロサリチルアルデヒド(121.5g, 776ミリモル)、トリメチルシリルシアナ이드(1694g, 1707ミリモル)および低化亜鉛(2g)の混合物を、アルゴン雰囲気下において0 $^{\circ}\text{C}$ で4時間攪拌する。次に混合物を一夜(12時間)周囲温度に加熱する。粘稠な油を真鍮蒸留して56gの収量で5-クロロ- α ,2-[(トリメチルシリル)オキシ]ベンゼンアセトニトリルを得る。沸点 $120\sim 122^{\circ}\text{C}/0.77\text{mmHg}$ 。

工程2

有機抽出液を洗滌(飽和塩化アンモニウム溶液、次いで塩水)し、乾燥(硫酸ナトリウム)し次に蒸留して残留物を得る。残留物をテトラヒドロフラン(60ml)に溶解する。トリエチルアミン非水炭酸塩(5.73g, 40.99ミリモル)を加え、そして溶液を0 $^{\circ}\text{C}$ で90分攪拌する。次に溶液を濃縮しそしてジクロロメタンに再溶解する。有機層液を洗滌(1多量塩酸で塩水)し、乾燥(硫酸ナトリウム)しそして濃縮して油3.62を得る。クロマトグラフィー処理(ヘキサン60、ジクロロメタン)は明るい黄色の油としてエチル5-クロロ-2-ヒドロキシ- α -オキソベンゼンアセテート(0.62g)を与える。

製造例

製造例、工程1の操作に従つて、 α ,2-[(トリメチルシリル)オキシ]ベンゼンアセトニトリルを製造した。沸点 $105\sim 104^{\circ}\text{C}/15\text{mmHg}$ 。

エチル5-クロロ-2-ヒドロキシ- α -オキソベンゼンアセテート

ヘキサメチルジシラン(211g, 1827ミリモル)をテトラヒドロフラン(70ml)に溶解しそしてアルゴン雰囲気下で0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却する。ロープテリナウム(23M, 0.4ml, 1827ミリモル)を加えそして溶液を10 $^{\circ}\text{C}$ で70分攪拌しそして-7 $^{\circ}\text{C}$ に冷却する。このときに、前記工程1で製造した5-クロロ- α ,2-[(トリメチルシリル)オキシ]ベンゼンアセトニトリル(600g, 1835ミリモル)を30分にかたつて加える。更に1時間攪拌した後、クロロ酸エチル(193ml, 2019ミリモル)を添加する。溶液を1時間攪拌しそして次に90分にかたつて10 $^{\circ}\text{C}$ に上昇させる。内容物を飽和塩化アンモニウム溶液に注加することによつて反応混合物を冷却し次でジクロロメタン中に抽出する。

収率86%。

製造例

製造例、工程1の操作に従つて、エチル2-ヒドロキシ- α -オキソベンゼンアセテート(70g)を製造した。

製造例

7-[(1-ジメチルエチル)-2,3-ベンゾフランジオン(ツフネンアルド、シンセス62頁(1976年)(スカーム10を参照されたい。化合物(II2))

2-第3級ブチルフェノール(15g, 0111ミリモル)および4-ジメチルアミノピリジン(5g)の混合物をジクロロメタン30ml中で室温下で攪拌する。塩化オキサリル(20ml, 0.22モル)を添加し次に混合物を加熱還流する。10時間後に、混合物を冷却しそして溶剤を減圧下で除去する。残留物を1,2-ジクロロエタン100

試料ととりそして室温下において1.2-ジクロロエタン500ml中の塩化アルミニウム(40g、0.3ミリモル)の懸濁液に溶解する。室温で20時間後に、混合物をすべての固体が溶解するまで水で徐々に加水する。有機層を分離して分子ふるい上で乾燥しそして溶剤を蒸発してシロップを得、これをクロロホルムにとりそしてノリカゲルの塩化ウムを通して処理する。溶液を減圧下で蒸発せしめて溶剤を除去して次の反応に対して十分な純粋なシロップとして生成物(98g)を得る。

N、Yが1である式(1)の化合物の製造

例 1

$N-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミド$

ジクロロメタン(500ml)中の4-メトキシ

サリチル酸(100g、595ミリモル)、4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)マンゼンアミン(153g、595ミリモル)、およびジクロロベンジルカルボジイミド(125g、595ミリモル)の混合物を、攪拌速度で12時間攪拌する。不溶性ジクロロベンジル炭素を濾過によつて除去しそして母液を濃縮して固体残留物263gを得る。残留物のクロマトグラフィー処理(メルクカーゼルゲル60、19:1のクロロホルム-酢酸エチル)は、 $N-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミド$ (0.89g、40%)を与える。2-プロパノールからの再結晶化後の融点146~148℃。

例2~7は、例1の方法によつて製造されそして第1表に要約する通りである。

例 8

$N-[4-(2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミド$

メタノール(500ml)中の $N-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミド$ (0.65g、1.24ミリモル)の溶液に、炭塩酸7滴を加える。次に溶液を10分40~50℃に加熱する。揮発性物を除去して白色の固体0.491gを得る。再結晶(2-プロパノール)せしめて $N-[4-(2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミド$ (0.42g、90%)を得る。融点179~180℃、195~196℃(二重融点)。

例 9

表 1

Yが1であり、R4がR5であり、Rが1でありとしてR1およびR2が表に示した通りである式(1)の化合物

例	R1の位置					R4	収率	融点(℃)
	5	6	4	1	5			
2	H	H	OCH ₃	H	H	4-(n-フェニル)	47%	116~117
3	H	H	OCH ₃	H	H	4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	21%	
4	H	H	Ph*	H	H	4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	20%	190~192
5	H	H	CH ₃	H	H	4-(n-フェニル)	27%	141~142
6	H	H	Ph	H	H	4-(n-フェニル)	25%	154~156
7	H	H	Cl	H	H	4-(n-フェニル)	13%	159~160

* Ph はフェニルである。

N-(4-デシルフェニル)-2-ヒドロキシ-
-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

0～5℃に冷却した4-デシルアニリン(50g、
3.134ミリモル)のテトラヒドロフラン(200
ml)溶液(不活性雰囲気下)に、 α -ブチルリ
チウム(2.5M、13.14ミリモル)を加える。深
色の懸液を10分攪拌し、その後3-フェニル
サリチル酸メチル(100g、4.58ミリモル)の
テトラヒドロフラン(200ml)溶液を加える。
懸液を30分攪拌して25℃に上昇させる。
内容物を100多塩酸(100ml)に添加するこ
とによつて反応混合物を中和する。有機物を酢
酸エチル中に抽出し、100多塩酸で洗滌し、乾
燥(減圧)し次に濃縮して粗製固体を得る。ク
ロマトグラフィー処理(キヤセルゲル60、ジ
クロロメタン)によつて、N-(4-デシルフェ
ニル)-2-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]

-3-カルボキサミド(169g、90%)が得ら
れる。融点74～75℃。

同様にして、例10～20が例9の方法によ
つて製造されるそしてこれらの化合物は第2表
に示される通りである。

第 2 表

yが1であり、R₅が水素であり、R₆が1で
ありそしてR₁およびR₂が表に示した通りで
ある式(1)の化合物

例	R ₁ の位置				R ₂	収 率	融点(℃)
	3	4	5	6			
10	H	H	Ph*	H	4-(n-デシル)	90%	179-180
11	H	Ph	H	H	4-(n-デシル)	55%	155-157
12	H	H	Hr	H	4-(n-デシル)	74%	172-174
13	H	H	H	H	4-(n-デシル)	45%	94-95
14	H	H	Br	H	4-[2-(3,4-ジメトキシ フェニル)エチル]	76%	154-156

15	H	Cl	H	H	4-[2-(3,4-ジメトキシ フェニル)エチル]	80%	166
16	H	H	Cl	H	4-(n-デシル)	80%	165
17	H	H	Cl ₂	H	4-(n-デシル)	73%	127-128
18	NO ₂	H	H	H	4-(n-デシル)	79%	101-102
21	H	H	NO ₂	H	4-(n-デシル)	87%	137-138
22	CH ₃	H	H	H	4-(n-デシル)	71%	90-91
23	Cl	H	H	H	4-[2-(3,4-ジメトキシ フェニル)エチル]	45%	125
24	Cl	Cl	H	H	4-[2-(3,4-ジメトキシ フェニル)エチル]	63%	175-177
25	H	H	H	OH	4-(n-デシル)	38%	121-123
26	H	H	H	H	4-[2-(3-メトキシ-4- ヒドロキシフェニル)エチル]	82%	170
27	Cl	Cl	H	H	4-(n-デシル)	81%	154-155
28	Cl	H	H	H	4-(n-デシル)	75%	124
29	H	CH ₃	H	H	4-[2-(3,4-ジメトキシ フェニル)エチル];N-メチル	71%	非結晶性
30	3,4				4-[2-(4-クロロフェニル) エチル]	61%	160-164
31	3,4				4-[2-(3,4-ジクロロフェ ニル)エチル]	57%	166-168

例 32

N-(4-デシルフェニル)-2-ヒドロキ
シ-5-アミノベンゾアミド塩酸塩

N-(4-デシルフェニル)-2-ヒドロキ
シ-5-ニトロベンゾアミド(890mg、2.23
ミリモル)およびリネオニツケル(200mg)のメ
タノール(75ml)溶液を、計算量の圧力変化
がみとめられるまで真空度で攪拌する。溶剤
を除去して所望のN-(4-デシルフェニル)-
2-ヒドロキシ-5-アミノベンゾアミド塩
酸塩831mgを得る。dc m 74.0～74.5℃。

例 33

3,5-ジクロロ-N-(4-デシルフェニル)-
2-ヒドロキシベンゾアミド
アルゴン雰囲気下において、ジイソプロピル
アミン(159mg、1.131ミリモル)のテトラヒド
ロフラン(200ml)溶液を、0℃に冷却する。

ローザチルリテリウム (2.5M, 4.9ml, 1.131ミリモル) を加え、その後溶液を更に10分攪拌する。次にローザチルアミン (2.64g, 1.131ミリモル) を加えて溶液を調整温度で15分攪拌する。3,5-ジクロロベンジル酸メチル (100g, 4.52ミリモル) のテトラヒドロフラン (9.25ml) 溶液を加えて得られた溶液を調整温度で45分攪拌する。次に、内容物を10分攪拌 (100rpm) に注加しそしてジエチルエーテル中に抽出する。有機層を10分塩酸で洗脱し、乾燥 (硫酸ナトリウム) しそして濃縮して固体物 4.7g を得る。2-プロパノール/水から再結晶せしめて3,5-ジクロロ-N-(4-チニルフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (132g, 69%) を得る。融点 91~92°C。

同様にして表3に示した例34~42の化合物が製造される。

表 3

y が1であり、R₃が水素であり、R₄が1であり、Xが水素でありそしてR₁およびR₂が表3に示した通りである式(1)の化合物

例	R ₁ の位置	R ₂	R ₃	収率	融点(°C)
34	3, 4	H	H	44%	165~167
35	H	NO ₂	H	40%	180~181
36	H	Cl	H	34%	203~204
37	H	Cl	H	57%	214~215
38	4, 5		H	38%	201~202
39	3, 4		H	48%	179~180
40	3, 4		H	39%	196~198

41	3, 5		4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	74%	148~150
42	H	H	4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]		170



例 43

4-メチル-N-メチル-N-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

4-メチル-N-メチル-N-[4-[2-(3,4-ジベンジロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (100g, 180ミリモル) の酢酸エチル:メタノール (1:1, 40ml) 溶液に10g Pd/C (200mg) を加える。反応物を水素雰囲気 (1気圧) 下で12

時間攪拌する。溶液を濾過 (セラライト®) によつて除去しそして次に酢酸を蒸留して粗固体物 70g を得る。ブロッケンクロマトグラフィー処理 (810₂, 95:5のCHCl₃:MeOH) によつて4-メチル-N-メチル-N-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド 65.0g (97%) を単結晶性の半固体として得る。

例 44

4-クロロ-N-[4-{2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

4-クロロ-N-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(0.50g, 1.2ミリモル)のジクロロメタン(40ml)溶液を、アルゴン雰囲気下で-78℃に冷却する。三臭化硼素(ジクロロメタン中の1.0g溶液, 5.5ml, 5.5ミリモル)を加えて混合物を-78℃で4時間次いで周囲温度で2時間攪拌する。次に、溶液を-20℃に再冷却しそして氷(5.5ml)で冷却する。混合物を周囲温度で12時間攪拌し、その後氷に水(10ml)を加える。尹液によつて、4-クロロ-N-[4-{2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシベン

ズアミドを得る。融点202℃。

例 46

N-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メチルベンズアミド

2,2,7-トリメチル-4H-1,5,2-ベンゾジオキサシリン-4-オン(2.0g, 10ミリモル)および4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン(2.5g, 10ミリモル)を使用して例45に記載したようにして製造する。メタノール/DMPから再結晶せしめて純粋な生成物(1.9g)を得る。融点142~144℃。

例 47

N-[4-{2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

N-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

ンズアミド(0.42g, 1.16)を得る。メタノール/水からの再結晶化後の融点は229~231℃である。

例 45

N-[4-{2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メチルベンズアミド

2,2,7-トリメチル-4H-1,5,2-ベンゾジオキサシリン-4-オン(2.0g, 10ミリモル)および4-[2-(3,4-ビス(トリメチルシリル)オキシ)フェニル]エチル]ベンゼンアミン(5.0g, 10ミリモル)の混合物をアルゴン下で180℃に加熱する。5時間後に、混合物を冷却し、ペンタンとともにすりつぶしそして過濾する。集めた固体をペンタンで数回すすぎそして乾燥する。イソプロパノールから再結晶せしめて純粋な生成物(1.4g)を得る。融点201~

202℃。メタノール/水からの再結晶化後の融点は229~231℃である。

例 48

N-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミドから例44に記載した方法によつて製造する。水/2-プロパノールから再結晶せしめて生成物を得る。融点156~158℃。

例 48

N-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミドキシレン(500ml)中の2-アセトキシベンゾイルクロライド(6.5g, 0.035モル)および4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン(6.5g, 0.025ミリモル)の混合物を、室温で攪拌しそして次に透明な溶液が形成したとき2時間加熱攪拌する。溶液を真空下で蒸気除去しそして油をCH₂Cl₂にとり、重炭酸ナトリウム溶液および水で洗浄しそして乾燥する。塩化メチレンを除去する。残留物をシリジプロピルエーテルに溶解してアサート誘

得る。これを伊過によつて除去する。伊液を蒸発して油を得る。この粗製油をメタノール(150ml)および10%NaOH溶液(50ml)に溶解し、2時間加熱還流する。反応混合物を濃縮し、冷水でうすめ、次に生成物が析出したとき4N HCl(50ml)で酸性にする。粗生成物をメタノールから再結晶せしめて分析用試料(1.9g)を得る。融点149~151℃。

例 49

N = (4-ゲンシフェニル) - 3-ヒドロキシ - 2-ナフタレンカルボキサミド

4-(ヒ-ゲンシ)アニリン4.7g(0.025モル)を加えながら、減圧雰囲気下でジメチルエタノール250ml中の50%水酸化ナトリウム溶液1.0g(0.021モル)の濃厚液を、冷水中で冷却する。混合物を無塩で1時間攪拌する。次に混合物を3-ヒドロキシ-2-ナフタレン-

カルボン酸メチルエステル2.0g(0.0099モル)で15分おきつて少量づつ加えて処理する。更にジメチルエタノール50mlを加え、混合物を室温で45時間攪拌する。反応混合物を氷/氷500gに加え、4.0%塩酸で酸性にする。ゼラチン凝沈液を伊過し、水(500ml)およびジクロロメタン(100ml)の間に分配する。層を分離し、水相層を新鮮なジクロロメタン(2×150ml)で洗浄する。余した有機層を水(1×250ml)、1.0N塩酸(2×250ml)および再び水で洗浄する。有機層を乾燥(無水の硫酸ナトリウム)し、蒸発する。残量を水性2-プロパノールから再結晶せしめてアミド生成物1.4g(収率35%)を得る。更に前述したように再結晶せしめて分析的に純粋な試料を得る。融点171~173℃。

V Yが2である式(I)の化合物の製造

例 50

N = [4 - {2 - (3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル] - 2-ヒドロキシ-5-クロロ-α-オキソ-ベンゼンアセトアミド

アルゴン雰囲気下において、4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン(2.50g, 9.72ミリモル)のナトラヒドロフラシ(20ml)溶液を、0℃に冷却する。ロ-ブチルリチウム(2.5M, 4.2ml, 9.72ミリモル)を加えて得られた溶液を15分攪拌する。エチル5-クロロ-2-ヒドロキシ-α-オキソベンゼンアミン(0.74g, 3.24ミリモル)のナトラヒドロフラシ(10ml)溶液を加え、その攪拌液を30分おきつて室温温度に加熱する。次に、内容物を5%塩酸(100ml)に注加し、有機抽出液を10%重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄し、次に、

乾燥(硫酸ナトリウム)し、蒸発して粗製固体1.51gを得る。タロマトグラフ-延層(キーゼルゲル60, ジクロロメタン)せしめてN-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシ-5-クロロ-α-オキソベンゼンアセトアミド(0.86g, 61%)を得る。融点128~130℃。

例 51

N-メチル-N-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシ-α-オキソ-ベンゼンアセトアミド

例50の操作によつて、N-メチル-N-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}ベンゼンアミンおよびエチル2-ヒドロキシ-α-オキソ-ベンゼンアセトアミドから2.2gの収率でN-メチル-N-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル]-2-

ニヒドロキシニロオキシノベンゼンアセトアミドを製造した。

例 5 2

$N = [4 - \{2 - (3,4 - ジメトキシフエニル)エテル\} フエニル] - 2 - ニヒドロキシニロオキシノベンゼンアセトアミド$

乾燥テトラヒドロフラン中の 2,5 - ベンゾフランジオン [フリーズおよびフアフェンドルフ: Ber 4 5 巻 156 頁 (1912 年), パレンタン, ヌトフ, ミューラーおよびライヒスไตน์: Helv. Chim. Acta 20 巻 883 頁 (1937 年)] (10g, 0.0675 モル) および 4 - {2 - (4 - アミノフエニル)エテル} - 1,2 - ジメトキシベンゼン (15.6g, 0.0666 モル) の混合物を、塩素下において暗所で室温で 18 時間攪拌する。溶剤を回転蒸発器上で減圧下 35℃以下で除去して得られた固体をテトラヒドロフラン-

エタノールから再結晶して明るい黄色の固体 2.22g (9.06%) を得る。融点 124~125℃。

例 5 3

$N = [4 - \{2 - (3,4 - ジヒドロキシフエニル)エテル\} フエニル] - 2 - ニヒドロキシニロオキシノベンゼンアセトアミド$

乾燥テトラヒドロフラン中の 2,5 - ベンゾフランジオン (4.56g, 0.0307 モル) および 1,2 - ベンゼンジオール, 4 - {2 - (4 - アミノフエニル)エテル} (7.05g, 0.0507 モル) の混合物を、塩素下において暗所で室温で 19 時間攪拌する。溶剤を回転蒸発器上で減圧下 50℃以下で除去して得られた固体をシリカゲル (260g) 上のカラムクロマトグラフィー処理によって精製する。酢酸エチルで脱脂して固体 1.07g を得る。氷冷下アセトニトリルから再結晶せしめて明るい黄色の固体 69g (5.96%) を

得る。融点 165~167℃。

例 5 4

$N = [4 - \{2 - (3,4 - ジメトキシフエニル)エテル\} フエニル] - 3 - \{1,1 - ジメチルエテル\} - 2 - ニヒドロキシニロオキシノベンゼンアセトアミド$

ジクロロメタン 10 ㎖中の 7 - {1,1 - ジメチルエテル} - 2,3 - ベンゾフランジオン (1.0g, 5.0 ミリモル) および 4 - {2 - (3,4 - ジメトキシフエニル)エテル} ベンゼンアミン (1.0g, 4.0 ミリモル) の溶液を、室温で 48 時間攪拌する。溶剤を蒸発しそして残留物をエーテル/ヘキサンから結晶化せしめる。アセトニトリルから再結晶せしめて純粋な生成物 (1.0g) を得る。融点 143~144℃。

例 5 5

$N = [4 - \{2 - (3,4 - ジヒドロキシフエニル)エテル\} フエニル] - 3 - \{1,1 - ジメチルエテル\} - 2 - ニヒドロキシニロオキシノベンゼンアセトアミド$

$N = [4 - \{2 - (3,4 - ジヒドロキシフエニル)エテル\} フエニル] - 3 - \{1,1 - ジメチルエテル\} - 2 - ニヒドロキシニロオキシノベンゼンアセトアミド$

ジクロロメタン 50 ㎖中の 7 - {1,1 - ジメチルエテル} - 2,3 - ベンゾフランジオン (3.7g, 1.8 ミリモル) および 4 - {2 - (4 - アミノフエニル)エテル} - 1,2 - ベンゼンジオール (3.4g, 1.5 ミリモル) の混合物を室温で 24 時間攪拌する。酢酸をエーテルでうすめそして伊達する。伊達を減圧蒸発してシロップとして生成物を得る。これは実際に結晶化する。エーテル/ペントエーテルから再結晶せしめて純粋な生成物 (2.0g) を得る。融点 158~149℃。

例 5 3 に記載した方法によつて例 4 および 5 炭の化合物を製造した。

第4表

Yが2であり、Rが1であり、R1が水素であり
 R2としてR5およびR6が表に示した通りである式
 (1)の化合物

例	R5	R6	融点(°C)	分子量	再結晶溶媒
56	3-OMe	4-OMe	138~140	67	アトラビドロフ ラン/アセトニ トリル
57	H	4-OMe	145~146	69	アトラビドロフ ラン/アセトニ トリル

第5表

例	化 合 物	融点(°C)	特 徴
58	3-クロロ-N-[4-{2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル}フェニル]-6-ヒドロキシ-2,4-ジメチル-5-オキソベンゾ[アセトアミド]	140~142	結晶性の白色の固体
59	3-クロロ-N-[4-{2-(3,4-ジメチルフェニル)エチル}フェニル]-6-ヒドロキシ-2,4-ジメチル-5-オキソベンゾ[アセトアミド]	163~164	結晶性の白色の固体
60	3-クロロ-N-[4-{2-(3,4-ジメチルフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシ-5-オキソベンゾ[アセトアミド]	125	黄色の結晶

した塩基-NH₂中に処理しそして1000gで再
 過心処理してアセトペンタン粉末の製造に使
 用される白血球を含有するペレットを得る。

アセトペンタン粉末は、ヒト血小版リポ
 キンゲナーゼに対して貯蓄されている操作の室
 形法を使用して製造される。シーゲル等の「抗
 癌剤薬剤に感受性のリポキンゲナーゼおよび12
 -O-ヒドロパ-オキシ-5-エリコサクトラ
 エン酸ペルオキシダーゼによるアラキドネート
 代謝」(Proc Natl. Acad. Sci. USA 77:508
 (1980年))およびD.P. ワラおよびV.R. ブロ
 ウンの「ヒト血小版リポキンゲナーゼの新膜を
 製造」(Biochem. Biophys. Acta 663:361
 (1981年))を参照されたい。前述したように
 して製造した膜を0.15M NaClを含有するpH
 7.4の溶液0.1Mトリス緩衝液5~7容量に再
 懸濁する。懸濁液を13500gで4℃で10分

5-クロロ-3,4-ジメチル-2,5-ベンゾ
 フランジオールの製造方法は、R. ストールおよび
 R. ネーベル: Ber 59巻1216頁(1921年)によ
 って記載されている方法と同様な方法である。

リポキンゲナーゼ酵素の阻害剤またはロイコ
 トリエンまたは他の関連した生化学作用の阻害
 物質としての本発明の化合物の有効性は、種々
 な標準薬理学的試験操作における化合物の有効
 性によつて証明される。それぞれの操作の説明
 は次の通りである。

ヒト白血球リポキンゲナーゼ試験 (LDA-B)

通常の集血管から全血を採取して5000g
 で1~6℃で4分間低速遠心機中で回転する。

軟肺を手で分離しそして増強した0.85M NaCl
 で2度洗浄しそして1000gで4℃で10分間
 過心処理する。白色細胞を5%アガンマヒト血
 清、トリス緩衝液およびオキソイシンを維持

緩速心処理する。得られたペレットを保持し、
 冷アセトN5容量に再懸濁し、13500gで再
 過心処理しそして冷ペンタン5容量に再懸濁す
 る。ペンタン懸濁液を13500gで10分間過
 心処理してペレットを得、これを定期的粉砕化
 を行いながら真空中で貯蔵凍結する。凍結した
 粉砕は、-80℃で貯蔵するときは数週間安定で
 ある。

酵素貯蔵溶液は、次の方法で製造される。ア
 セトペンタン粉末約15mgを冷却トリス緩
 衝液(0.1M, pH7.4)4mlに懸濁し、5分放置し
 そして十分に均質化する。均質液をそれぞれ15
 秒間3回超音波処理し、冷却トリス緩衝液(0.1
 M, pH7.4)で70%に稀釈しそして13500gで
 60分4℃で過心処理する。上清液を除去し
 して冷却トリス緩衝液(0.1M, pH7.4)で全
 量10mlにうすめて貯蔵標準溶液を得る。更に、

以下に記取した試験における最適の酵素反応速度を定数させるために必要に応じて2〜50倍の増強を行う。

基質溶液は、20%のエタノールを含有する0.9%の0.1Mトリス緩衝液中のアラキドン酸またはリノール酸の100μMまたは10μM濃度で調製される。

酵素反応は、254nmにおける共役ジエン生成物の発現を分光光度法で追跡する。反応は、ギルホードモデル2600分光光度計を使用して24℃で監視する。それぞれの試験は1.0mlの企血を使用しそして容易に測定できる初期反応過程を与えるために基質、トリス緩衝液(0.1M, pH8.0)、2-メルカプトエタノールおよび十分な量の酵素を含有する。反応に対する阻害剤の効果は同一条件下における比較対照反応方法と比較する。通常行われているように、反応を開始するため

に基質を添加する前に本発明のそれぞれの化合物を酵素とともに5分間孵育する。阻害は、反応速度を比較対照の50%に減少するのに必要な化合物のモル濃度としてIC50として示す。ヒト白血球における酵素発現期と比較した5-リボキシゲナーゼ阻害剤としてのそれぞれの化合物の評価(560a1)

この試験の目的は、ヒト白血球5-リボキシゲナーゼの阻害剤としてのそれぞれの化合物の活性度を評価せんとするものである。

アラキドン酸およびカルシウムイオノホアール(Calسيوم ionophore) A23187はシグマ(Sigma, MO)から得た。シリカゲルプレートGFはアナルタタ(ニューアータ, DE)から得た。アラキドン酸(1-140)および5-HETE(18), 5(6)-ヒドロキシ-6-トランス, 8,11,14-シスエイリサテトラエン酸はニューイングランドス

タレー(ボストン, MA)から得た。0.9% NaCl中の6-デキストラン-70は、カンタラボラトリーズ(バークレー, CA)から得た。

白血球の調製

少なくとも5日間無刺激の例科を受けていない通常の成人からの新鮮な血液を静脈穿刺を使用してコンミニュティリーサーチタリフタ(WL/FD)によって得てそしてヘパリン処理したポリカテナー管に集める。換取られた血液のそれぞれ100mlにデキストラン溶液(6%デキストロースを含有する0.9%塩化ナトリウム中の6%デキストラン-70)25mlを加えてこれをプラスチックシリンダー中でおだやかに混合する。この混合物を室温で少なくとも90分放置する。次に白血球および血小板に富んだ上層層を遠心管50mlのプラスチック管中に傾斜分離しそして1000rpmで5分間遠心分離し

ナンバー269(約600rpm)で8分間100×gで遠心分離する。上層層を捨てそしてペレットを0.87%塩化アンモニウム10ml中に正確に2分間懸濁する。この操作は、完全に不凝集白血球を溶解する。次に10分の遠心分離によって白血球を分離する。ペレットを、PBS(塩化ナトリウム7.1g, Na2HPO4 1.15g, KH2PO4 0.2gおよびKCl 0.2g/l)20ml中の懸濁および前述したような遠心分離によって5回洗浄する。最終ペレットを、0.67M CaCl2を含有するPBS中に懸濁する。次に細胞の生存をトリパン青排除法を使用して調べそして90%以上であることが判つた。

5-リボキシゲナーゼ酵素試験

懸濁液(0.9ml)中の白血球細胞を試験化合物を使用しまたは使用することなしに無刺激条件下で37℃で5分間孵育する。この時間において、

細胞懸濁液 1 ml 当たり 1.7 μg の混合物 (100 μM アラキドン酸 1 μg, 0.05 M 140-アウキドン 5 μg, 1 mM カルシウム イオノホアール 425187 10 μg (1)) を製造する。この混合物を加えしめて培養を 5 分つづける。反応を無水エタノール 4 容量を加えることによつて中止しそして混合物を 5 分水中に懸濁する。液状の産物を約 37.000 × 7 ml かける 2 分割の遠心処理 (ベックマン製离心机 ナンバー 40) によつて分離する。アルコール抽出物を真空の瓶の下で乾燥しそして残留物を無水エタノール 100 ~ 200 μl に溶解する。この場合において、遠心分離によつて濁りを除去する。一部分 (25 ~ 50 μl) を 20 × 20 cm シリカゲル TLC プレート上に適用しそして次の溶剤系即ちジエチルエーテル、石油エーテル (20 ~ 40℃)、酢酸 (50 : 50 : 1 v/v) を使用して昇降する。1 ml のばらばらの帯試を

TLC プレートから削りそしてメニールバイアルに移す。メタノール (0.5 ml) を加えてシリカゲルに吸着された放射能を溶解しそしてシンチレーション液体 (R.P. ベクタマン) 5 ml を加えそしてバイアルを液体シンチレーション計数装置で計数する。¹⁴C-³H-³HT の試料を形成した 5-³HT の確認のために使用する。試料ならば比較対照試料中の全放射能を標準に合わせそしてそれに従つて存在する 5-³HT の量を計算する。

1500 値は、比較対照に比較して 5-³HT の形成の 50 % 阻害を越す試験期の濃度として定義されそして濃度 - 応答曲線の検査によつて決定される。

単離されたヒト白血球を使用する 5-リボキシゲナーゼ試験 (5LOA₂)

ヒト白血球における 5-³HT の形成は、5-リボキシゲナーゼ活性の測定前とみなされる。プ

ロトコールドは以下に記載する通りである。

新鮮なヘパリン処理したまたは EDTA 処理したヒト血液および等量の生理学的食塩水中の 6 マグネストラン - 3 マグネストローズを、血液 1.0 ml 当たりマグネストラン 0.25 ml の比で混合する。この期間中、血液をプラスチックビペットでナールゲン管に除去する。

血液をベックマン T4-5 冷凍离心机で 800 rpm (1250 g) で遠心分離して血小塊 (上澄液に現る) を除去する。白血球および赤血球からなるペレットを濃塩化カルシウム 1.0 ml で 4 分分離して赤血球を溶解する。4 分の後、に、溶液を 4 ml の緩衝塩緩液水 2 × 容量でうすめそして 10 分遠心分離する。細胞を緩衝塩緩液水で 5 回洗浄する。容易に再懸濁しないペレット細胞物型を洗浄中に示す。この物質は血小塊 (5-リボキシゲナーゼ活性)

を含有する。

洗浄後、細胞をカルシウム 1.0 mM およびマグネシウム 0.5 mM を含有する緩衝塩緩液水に再懸濁する。計算後、細胞を 1 ml 当たり白血球 1.5 ~ 2.0 × 10⁷ にうすめる。

それぞれのポリプロピレン反応管に、pH 7.4 の 0.4-Mg 緩衝塩緩液水 0.4 ml、DMBO に溶解した試験化合物 1 ~ 5 μl および緩衝液または比較対照管に対して DMBO を加える。管を 37℃ で 5 分予保温する。

次の成分 20 μl 即ち 20 mM アラキドン酸 0.5 μg - 最終濃度 ~ 20 μM、5 mM カルシウム イオノホアール 425187 1 μg - 最終濃度 ~ 10 μM および緩衝液 18.5 μg を加えることによつて反応を開始する。

反応を 5 分進行させそして次に 0.05 M 氷冷トリス緩液 0.5 ml を加えることによつ

で中止する。管を上で10分冷却しそして次に酢酸エチルを量る5mlで5回抽出する(3mlを除去する)。

この管をこの点において野視することができ、延長された野視に刻しては、管を黒幕で充填しなければならぬ。

酢酸エチルをソルバールスピードパック(Boreval Speed-Vac)を使用して蒸発する。殘留物をエタノールに溶解する。管は、また、この点において黒幕下で20分野視することができる。

エタノール溶液の一部を5-HETE定量のためにHPLC系に注入する。

HPLC系は、RP85 コンピュータを有するヒューレット・パッカード(Hewlett-Packard)1040A UV分光光度計からなる。注入は、ウォーターズWIST 710Bを使用して自動的に行う。ポンプはスペクトラフイジツクス(Spectra Physics)

920706である。ポンプは、ヒューレット・パッカード3390Aインテグレーターで測定する。RP C-18カラムを使用する。移動相は1ソラタックであつて、相期はメタノール70重-0.01M酢酸ナトリウム50重でありそして1.0ml/分でポンプ送付される。流れを、5-HETE定量のために235nmで監視する。15cmのアルタナスタレオシス(Altach Nucleosil) C-18 5 μ mカラムを使用して、約16分の試料留留時間を与える。

比較対照に關して5-HETEの形成の50%阻止を相対試験剤の量としてL50を計算する。

それぞれの試験の番号の記号によつて示される前述した操作によつて試験した場合、前述した式(1)の種々化合物は、最も表に示されるよりの試験したものと高い投与量で活性を示す。

第6表

	濃度 00		阻止 %	
	濃度 00	濃度 00	阻止 %	阻止 %
例 4.9				
SLOA	5.00 μ g - 6	11.6		
LDAR	2.00 μ g - 5	17.9		
LDAR	2.50 μ g - 5	0.0		
例 5.2				
SLOA	5.00 μ g - 6	5.00 1050		
LDAR	1.84 μ g - 7	5.00 1050		
例 5.3				
SLOA	3.38 μ g - 6	5.00 1050		
LDAR	1.70 μ g - 5	5.00 1050		
例 4.8				
SLOA	4.20 μ g - 6	5.00 1050		
SLOA	3.50 μ g - 6	5.00 1050		
LDAR	2.50 μ g - 5	0.0		
例 4.7				
LDAR	2.50 μ g - 5	0.0		
例 4.6				
SLOA	5.00 μ g - 7	5.00 1050		
SLOA	1.69 μ g - 6	5.00 0		
LDAR	1.40 μ g - 5	5.00 1050		
例 5.4				
SLOA	1.00 μ g - 5	6.5		
SLOA	2.05 μ g - 5	6.0		
SLOA	4.00 μ g - 5	14.5		
LDAR	2.00 μ g - 7	5.00 1050		
例 5.5				
SLOA	7.10 μ g - 6	5.00 1050		
SLOA	4.17 μ g - 6	5.00 1050		
LDAR	3.90 μ g - 6	5.00 1050		
例 2				
SLOA	1.00 μ g - 5	11.3		
SLOA	4.00 μ g - 5	13.3		
例 8				
SLOA	7.10 μ g - 6	5.00 1050		
例 7				
SLOA	4.00 μ g - 5	18.9		
SLOA	1.00 μ g - 5	14.4		
LDAR	2.80 μ g - 6	5.00 1050		
例 1.2				
LDAR	2.50 μ g - 5	0.0		
例 1.5				
SLOA	1.00 μ g - 6	+ 1.3		
SLOA	1.00 μ g - 6	+ 1.2.2		
LDAR	2.50 μ g - 6	0.0		
例 5.6				
LDAR	2.50 μ g - 5	0.0		
例 5.7				
LDAR	5.45 μ g - 7	5.00 1050		
例 5.4				
SLOA	3.92 μ g - 5	5.00 1050		
例 5.8				
LDAR	2.50 μ g - 5	0.0		

		濃度 (%)		阻止率				濃度 (%)		阻止率	
例 9 SLOA	5.00	B	-6	6.5		例 23 LDAH	4.10	B	-6	5.00	1000
	1.00	B	-5	7.5							
	2.00	B	-5	7.5		例 25 LDAH	2.00	B	-5	0.0	
	1.00	B	-4	7.9							
	1.00	B	-4	7.3							
例 45 SLOA	5.00	B	-5	32.9		例 26 SLOA	5.00	B	-6	0.6	
	2.00	B	-5	4.0			2.00	B	-5	7.6	
							2.40	B	-5	5.00	1000
例 56 SLOA	5.00	B	-6	5.0		例 32 SLOA	1.00	B	-6	1.4	
	2.00	B	-5	1.5			1.00	B	-4	1.5	
	5.00	B	-6	1.8							
	1.50	B	-5	2.0		例 43 SLOA	5.00	B	-6	5.00	1000
	2.50	B	-5	2.5							
例 57 SLOA	5.00	B	-6	4.4		例 51 SLOA	1.11	B	-5	5.00	1000
	1.00	B	-5	7.2							
	2.00	B	-5	5.0		例 42 SLOA2	5.00	B	-6	2.11	
							2.00	B	-5	5.0	
例 35 bLOA	5.00	B	-6	1.7		配分率・濃度は×10 ² を意味する。					
	2.00	B	-5	6.0							
例 21 SLOA	2.00	B	-5	5.00	1000	従つて、本発明はまた、薬学的に許容し得る 担体と一緒に前述した式(I)の化合物の抗疾 病的に有効な量からなる前述した疾病の一つを 治療するための薬学的組成物を包含する。					
例 22 LDAH	6.00	B	-7	5.00	1000						
例 40 LDAH	1.20	B	-4	5.00	1000						

更に、本発明は、疾病にかかつた哺乳動物に
適当な単位使用形態の前述した式(I)を含有する
組成する薬学的組成物を経口的または非経口的
に投与することからなる疾病にかかつたヒトを
包含する哺乳動物の前述した疾病の一つを治療
する方法を包含する。

本発明の化合物から薬学的組成物を製造する
場合、不活性の薬学的に許容し得る担体は固体
または液体である。固体形態の製剤は、粉剤、
錠剤、分散性吸粒、カプセル、カンエーおよび
蜜剤を包含する。固体担体は、微粉剤、炭酸類、
可溶性糖、腸溶剤、緩衝剤、結合剤または錠剤
崩壊剤としても作用し得る；種またはそれ以
上の物質であり得る。それは、また、錠剤性質
であつてもよい。粉剤においては、担体は疎水
な品性化合物と混合される微細な固体である。
錠剤においては、活性化合物を適当な割合で必

要な適合性を有する担体と混合せしめて所望の
形状または大きさに圧搾する。粉剤および錠剤
は、好適には活性成分5または10乃至約70
%含有する。適当な固体担体は、炭酸マグネシ
ウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、
ラクトーズ、ペクチン、デキストリン、澱粉、
ゼラチン、トラガントゴム、メチルセルローズ、
ナトリウムカルボキシメチルセルローズ、塩酸
塩ワツタス、ココアバターなどである。「製剤」
なる語は、活性成分（他の担体と共にまたは
他の担体なしに）が担体によつてからまれし
てこの担体が活性成分と一緒につたカプセル
を与えるような製入物と活性化合物との混合物
を包含するより広範なものである。錠剤、粉
剤、カンエーおよびカプセルは、経口投与に適
した固体の使用形態として使用することができ
る。

薬剤の製剤においては、脂肪酸グリセリドの混合物またはコアパターのような低融点ワックスをはじめに溶解し、そして活性成分を溶解することによってその中に均質に分散する。次に溶解した物質を混合物を在米のサイズの前に注し、冷却し、そしてそれによって固化させる。

粒状形態の製剤は、糖漿、懸濁液および乳濁液を包含する。例えば、例として非経口注射用の水または水性プロピレングリコール溶液をあげることができる。粒状製剤は、また、ポリエタレングリコール水溶液中の溶液として処方することもできる。経口の使用に適した水溶液は粘性成分を水に溶解し、そして必要に応じて適当な着色剤、風味剤、可溶性糖および酸化剤を加えることによって製造される。経口の使用に適した水性懸濁液は微細な活性成分を結核物質例えば天然または合成ゴム、樹膠、メタルセルロ

ゼルの腸管を低温度（例えば凍結下）に維持することが好適である。粒状形態に製剤すべく企図した固形形態の製剤は、活性物質のほかに賦味剤、着色剤、安定剤、緩衝剤、加工および天然香味料、分散剤、酸化剤、可溶性糖などを含有することができる。粒状形態の製剤を製造するために利用される媒体は、水、等張水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコールなどのもので、これらこれらの混合物である。通常、利用される媒体は既知方法に照して選定される。例えば、火なる量のエタノールを含有する粒状製剤は非経口の使用に対して不適当である。

好適には、経口の製剤は、単位使用形態にある。このような形態においては、製剤は、活性成分の適当な量を含有する単位投与量に分割される。単位使用形態は、製剤の不連続を呈列し、例えば包装された錠剤、カプセルおよびバイアル

ード、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、および他の公知の懸濁剤とともに非経口分散することによって製造することができる。

また、使用直前に経口的または非経口的投与用の粒状形態の製剤に変換すべく企図された固形形態の製剤も包含される。このような粒状形態は、溶液、懸濁液または乳濁液を包含する。これらの特定の固形形態の製剤は、通常には単位投与形態を与え、そしてそのまま使用して単一の粒状投与単位を与える。このようにする代わりに、粒状形態に変換した錠、注射器、あるいは他の容許制御容器などで粒状形態の製剤の予定された用量を限定することによって多数の個々の単位投与量を得ることができるようになる。多数回使用される媒体投与量と製をそのようにして製造する場合、可能な分解を避けるために媒体投与量の未

またはアンプル中の粉末を含有する包装された製剤となし得る。単位使用形態は、また、カプセル、カンヌーまたは錠剤それ自体であつてもよく、またそれは包装された形態のこれらの何れかの適当な数であつてもよい。

製剤の単位投与量中の活性化合物の量は、特定の適用および活性成分の力価によって1日〜29日経には10〜500mgに製または調整することができる。もし必要ならば、緩衝剤は、また、他の根拠性の投与剤を含有することもできる。

前述したような増設の使用において、使用量は患者の必要性、治療される疾病の程度および使用される化合物によって変化することとができる。

特定の状況に対する適当な使用量の決定は、当業者の熟練の範囲にある。一般に、治療は化

合機の使用量の投与量より低い小なる使用量で開始される。その後、使用量は、状況下における最適の効果に達するまで少量づつ増加される。便宜上、必要ならば、1日の全体の使用量を分割しそして1日中少量づつ投与することが出来る。

特許出願人 ワーナー・ランバート・カンパニー

代理人 外園士 品 本 千 嘉

外 2 名

第1頁の続き

④Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/215	ABE ABN ACD AED ABC ABD	7330-4C 7330-4C 7330-4C
31/24 31/27		
G 07 C 102/06 143/74 147/06 147/14 149/32		7189-4H 7189-4H Z-7189-4H 7189-4H
H C 07 C 97/10 101/44		7451-4H 7451-4H
C 12 N 9/99		7421-4B
④発 明 者	ウイアチエスロー・エイ・ンテンコ	アメリカ合衆国ミシガン州 (48105) アンアーバー、グリーンプライア-3565
④発 明 者	ジャガディツシユ・シー・サーカー	アメリカ合衆国ミシガン州 (48105) アンアーバー、チャーターブレイス3615
④発 明 者	チャールズ・エフ・シユウエンダー	アメリカ合衆国ニュージャージー州 (07830) カリフォルン、フィルハーロード、アール・アール・ナンバー2、ボックス597シー
④発 明 者	エリザベス・エイ・ジョンソン	アメリカ合衆国カリフォルニア州 (94925) コートマデラ、メドウスイートドライブ711
④発 明 者	ロデリック・ジェイ・ソレンソン	アメリカ合衆国ミシガン州 (48105) アンアーバー、ブライアークリフ2820